

بررسی هیستومورفومتری اثر تیمین بر ساختار روده کوچک در موش‌های دیابتی ناشی از آلوکسان

رحمت‌الله فتاحیان دهکردی^{۱*}، کاظم نوروزی^۲، سعید حبیبیان دهکردی^۳

۱. دانشیار، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران
۲. دانشجوی کارشناسی‌ارشد بافت شناسی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران
۳. دانشیار گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

چکیده

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۲/۱۶
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۶/۳۰

زمینه و هدف: دیابت با سطح بالای گلوکز خون و نقص در تولید و عملکرد انسولین شناخته می‌شود. آلودگی مواد غذایی و محیط با سرب، سبب وخامت حال دیابتی‌ها می‌شود. این مطالعه، تأثیر تیمین بر هیستومورفولوژی روده کوچک موش‌های دیابتی ناشی از آلوکسان را بررسی کرد.

مواد و روش: در این پژوهش مداخله‌ای، تعداد ۶۳ سر موش صحرایی نژاد ویستار، به‌صورت تصادفی در ۹ گروه جای گرفتند. سه گروه از حیوانات به‌عنوان گروه کنترل (A)، گروه تیمین + سرب ۲۰۰ (H) و تیمین + سرب ۱۰۰۰ (I) در نظر گرفته شدند. سرب بر حسب ppm و به‌صورت استات در آب مصرفی اضافه شد. سایر گروه‌ها، از طریق آلوکسان با دوز ۲۰۰ mg/kg دیابتی شدند. موش‌های گروه B دیابتی تنها، گروه C موش‌های دیابتی دریافت‌کننده تیمین، گروه‌های D و E موش‌های دیابتی دریافت‌کننده سرب ۲۰۰ و ۱۰۰۰ نام‌گذاری شدند. موش‌های گروه‌های F و G، تیمین و سرب به میزان ۲۰۰ ppm و ۱۰۰۰ دریافت کردند. تیمین، روزانه، صفاقی و ۷۰ mg/kg استفاده شد. روز ۲۹ ام بر نمونه‌های روده کوچک، هیستوتکنیک انجام شد و هیستومورفومتری آنها بررسی شد.

یافته‌ها: هیستومورفومتری ساختار روده در موش‌های گروه دیابتی دریافت‌کننده سرب درمان‌نشده، در مقایسه با موش‌های سالم، افزایش معنی‌دار نشان داد. اما این پارامترها در موش‌های دیابتی دریافت‌کننده سرب که با تیمین درمان شدند نسبت به گروه کنترل، تفاوت معنی‌دار نشان نداد.

نتیجه‌گیری: احتمالاً ترکیب آنتی‌اکسیدانی موجود در تیمین می‌تواند برخی از عوارض استات سرب را در بیماران دیابتی کاهش دهد.

کلیدواژه‌ها:

تیمین، استات سرب، دیابت، روده کوچک، موش صحرایی.

* نویسنده مسئول: رحمت‌الله فتاحیان دهکردی

نشانی: شهرکرد، دانشگاه شهرکرد، دانشکده دامپزشکی، گروه علوم پایه

رایانامه: fatahian_1349@yahoo.com

شناسه ORCID نویسنده اول و مسئول: 0000-0003-2126-6847

مجله علمی - پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دوره ۲۸، شماره ۱، فروردین و اردیبهشت ۱۴۰۰، ۲۹-۳۸

آدرس سایت: <http://jsums.medsab.ac.ir> رایانامه: journal@medsab.ac.ir

شاپای چاپی: ۱۶۰۶-۷۴۸۷

۱. مقدمه

هیپوکلوواکسید (HClO) یکی دیگر از رادیکال‌های غیر اکسیژنی هستند که در دیابت تولید می‌شوند. ROS به‌طور دایم در چرخه‌های فیزیولوژی بدن تولید می‌شوند (۷). تولید کنترل نشده ROS باعث تخریب DNA، لیپیدها و پروتئین‌ها می‌شوند (۹).

با توجه به آلودگی‌های مواد غذایی و محیط به عناصر سنگین مانند سرب، بررسی تأثیرات احتمالی آنها بر وضعیت بیماران دیابتی، از اهمیت به‌سزایی برخوردار است (۱۰). سرب، یک فلز سمی پایدار در ارگانسیم‌های زنده است و برای مدت‌های زیادی در آب، خاک، گرد و غبار و نیز در تولیدات کارخانجات شامل فلزات، باقی می‌ماند (۱۱، ۱۲). رنگ‌ها و خاک‌های حاوی سرب، باعث خطرات جدی سلامتی در کودکان و افراد بزرگسال می‌شود؛ از این منظر که جذب معدی-روده‌ای سرب در کودکان (۴۰-۵۰ درصد) بیشتر از افراد بزرگسال (۳-۱۰ درصد) است (۸). غلظت‌های $110 \mu\text{g/dl}$ سرب یا بیشتر در خون سمی است و می‌تواند منجر به سرطان، بیماری‌های قلبی-رگی، اختلالات عصبی فشار خون و دیگر اختلالات شود (۱۳). این ماده، پس از جذب از طریق پوست، دستگاه گوارش و تنفس و انتقال از طریق دستگاه گردش خون، در بافت‌های بدن نظیر: کلیه، کبد، طحال، دستگاه اعصاب مرکزی، مغز قرمز استخوان و سیستم تولیدمثلی، رسوب می‌کند (۱۴). مسمومیت با سرب، به دلیل تمایل سرب به پروتئین‌ها و ظرفیت آن در تحریک کانال‌های کلسیم و آهن رخ می‌دهد (۷). شبیه دیگر فلزات سرطان‌زا، سرب از طریق القای استرس اکسیداتیو به ترکیبات سلولی آسیب می‌زند (۱۵). یکی از مکانیسم‌های اصلی در آسیب اکسیداتیو تولید ROS است. مکانیسم دیگر ایجاد آسیب توسط سرب این است که باعث کاهش سطوح کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز و گلوکاتایون پراکسید است. این دو مکانیسم می‌تواند هم‌زمان اتفاق بیفتد و منجر به افزایش میزان ROS و افت پتانسیل آنتی‌اکسیدانی سلولی شوند (۱۶).

برخی از ویتامین‌های گروه B شامل تیامین (B1)، ریبوفلاوین (B2)، اسید نیکوتینیک (B3)، اسید پانتوتینیک (B5)، پیریدوکسین (B6)، اسید فولیک (B9) و سیانوکوبالامین (B12) در بدن به‌عنوان حامل فعال قطعات ملکول‌ها یا الکترون‌ها یا به‌عنوان کوفاکتور آنزیمی عمل می‌کنند (۱۷). تیامین یک عضو از خانواده ویتامین B و محلول در آب است که در حیوانات نقش مهمی در سوخت‌وساز کربوهیدرات‌ها ایفا می‌کند. هیچ

اختلالات دستگاه گوارش، از علایم عمومی دیابت هستند (۱). این اختلالات با علایمی مانند اختلالات حرکتی روده‌ها، تغییرات در هیستولوژی و مورفولوژی این دستگاه و تهوع و استفراغ دیده می‌شود (۲). در بیماران دیابتی، حرکت مواد خوراکی جامد، از معده، در زمان زیادتری صورت می‌گیرد. دامنه انقباضات بالاست و کاهش جذب در روده نیز وجود دارد (۳). نوواک و همکاران (۱۹۹۵) گزارش کردند که دیابت، سبب افزایش توده پرزها و افزایش ضخامت لایه عضلانی می‌شود (۴). گروهی معتقدند که این تغییرات، ناشی از تغییر دستگاه خودمختار بدن است (۵). به‌طور کلی، مکانیسم‌هایی که باعث ایجاد اختلال عمل کرد ارگان‌ها می‌شود ناشناخته مانده است (۶). سه تئوری اصلی برای توضیح چگونگی تأثیر هیپرگلیسمی بر عوارض دیابت بیان شده است. یک فرضیه این است که افزایش گلوکز داخل سلولی باعث ایجاد فراورده‌های نهایی گلیکوزیلاسیون (AGEs) از طریق گلیکوزیلاسیون غیرآنزیمی پروتئین‌های سلولی می‌شود. گلیکوزیلاسیون غیرآنزیمی، نتیجه واکنش گلوکز با گروه‌های آمینی یا پروتئین‌ها است. نشان داده شده که AGEs باعث تسریع آترواسکلروز، کاهش تولید اکسید نیتریک و ایجاد اختلال در عمل کرد اندوتلیال می‌شود. دومین فرضیه، علت ایجاد عوارض مزمن دیابت را این گونه معرفی می‌کنند که هیپرگلیسمی باعث افزایش متابولیسم گلوکز از طریق مسیر سوربیتول می‌شود. افزایش سوربیتول بر فیزیولوژی سلول اثر می‌گذارد و باعث اختلال عمل کرد سلولی می‌شود. سومین فرضیه بیان می‌کند که هیپرگلیسمی باعث افزایش شدن دی‌اسیل‌گلیسرول می‌شود که آن هم باعث فعال شدن پروتئین کیناز C (PKC) می‌گردد که بر طیفی از وقایع سلولی که باعث ایجاد عوارض دیابت می‌شود، اثر دارد (۶، ۷). به‌طور کلی می‌توان گفت استرس اکسیداتیو و تولید رادیکال‌های آزاد به‌عنوان نتیجه هیپرگلیسمی، در ایجاد عوارض دیابت، نقش دارند. مطالعات متعددی، استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون چربی‌ها را در افراد دیابتیک نشان داده است (۸). رادیکال‌های آزاد، اتم‌ها و مولکول‌هایی هستند که یک یا بیشتر الکترون جفت‌نشده دارند. این مواد، به‌شدت فعال و غیرپایدارند. مهم‌ترین مواد رادیکالی که دارای اکسیژن باز فعال (ROS) هستند؛ شامل یون‌های پراکسید (O_2^\bullet)، پراکسید هیدروژن (H_2O_2)، الکوکسیل (RO)، پراکسیل (ROO^\bullet) هستند. رادیکال‌های هیدروکسید (OH^\bullet)

برده شد. آب به مقدار کافی و روزانه در اختیار حیوانات قرار داده شد. پس از یک هفته، حیوانات به طور تصادفی در ۹ گروه قرار گرفتند.

A: گروه موش‌های کنترل

B: گروه موش‌های دیابتی تنها

C: گروه موش‌های دیابتی دریافت‌کننده تیماین

D: گروه موش‌های دیابتی دریافت‌کننده استات سرب با غلظت ۲۰۰ ppm

E: گروه موش‌های دیابتی دریافت‌کننده استات سرب با غلظت ۱۰۰۰ ppm

F: گروه موش‌های دیابتی دریافت‌کننده تیماین و استات سرب با غلظت ۲۰۰ ppm

G: گروه موش‌های دیابتی دریافت‌کننده تیماین و استات سرب با غلظت ۱۰۰۰ ppm

H: گروه موش‌های دریافت‌کننده تیماین و استات سرب با غلظت ۲۰۰ ppm

I: گروه موش‌های دریافت‌کننده تیماین و استات سرب با غلظت ۱۰۰۰ ppm

استات سرب بر حسب ppm در آب مصرفی روزانه اضافه شد. موش‌های گروه‌های دیابتی از طریق آلوکسان با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دیابتی شدند. میزان استفاده تیماین در گروه‌ها به صورت روزانه و از طریق تزریق صفاقی، به میزان ۷۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم صورت گرفت. به منظور ایجاد دیابت، پس از یک دوره ۱۲ ساعته بی‌غذایی، دیابت با تزریق داخل صفاقی آلوکسان (سیگما، آمریکا) ایجاد گردید. قبل از تزریق، آلوکسان در محلول بافر سدیم سیترات با PH=۴/۵ حل و به میزان ۲۰۰ mg/kg، به صورت درون صفاقی، به موش‌های صحرایی تزریق شد. پس از گذشت ۷۲ ساعت بعد از تزریق و برای اطمینان از دیابتی شدن، خون‌گیری از ناحیه چشم انجام شد. موش‌هایی که میزان قند خون آنها بیشتر از ۳۰۰ mg/dl بود، به عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند. شایان ذکر است که وزن موش‌های دیابتی شده نسبت به سایر موش‌های گروه کنترل، کاهش و ادرار موش‌های دیابتی افزایش یافت. طول دوره تیمار ۴ هفته بود. پس از این زمان، موش‌ها با استفاده از داروی بی‌هوشی اتر، در دسکاتور و زیر هود آزمایشگاهی بی‌هوش شدند. ۲۴ ساعت قبل از بی‌هوشی، تمام حیوانات گرسنه نگاه داشته شدند تا روده‌ها از بقایای مواد غذایی تخلیه شوند. بعد از بی‌هوشی و باز کردن شکم، مزانتر اطراف روده کوچک برداشته شد. سپس از روده کوچک (دئودنوم، ژژنوم و ایلیوم) نمونه‌هایی به اندازه ۵ سانتی‌متر برداشته شد.

مسیری برای بیوسنتز تیماین در سلول‌های پستانداران وجود ندارد. غنی‌ترین منابع این ویتامین، مخمرها هستند. تیماین آزاد شده در بدن در قسمت بالای روده‌ی کوچک، به وسیله فعالیت فسفاتاز و پیروفسفاتاز از دو راه جذب می‌شود. تیماین در خون به وسیله انتقال فعال جذب می‌شود. به نظر می‌رسد که جذب و ترشح تیماین از راه انتقال دهنده‌های تیماین Thtr1 و Thtr2 انجام می‌شود (۱۸). تیماین در ساختمان و فرمول شیمیایی خود دارای پیریمیدین و تiazول می‌باشد و شکل فعال آن در بدن به صورت تیماین دی فسفات می‌باشد. از جمله عمل‌کردهای شناخته‌شده‌ای که در بدن دارد می‌توان به نقش آن در دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو در آنزیم‌های پیرووات دهیدروژناز، α - کتوگلوکوتارات دهیدروژناز و α - کتو اسید اسیدهای شاخه‌دار دهیدروژناز و نیز در ترانس کتولاز مسیر پنتوز فسفات اشاره کرد. این ویتامین، علاوه بر نقش‌های بالا می‌تواند با رادیکال‌های آزاد و هیدروپراکسیدها وارد واکنش شود و باعث خنثی کردن اثرات رادیکال هیدروکسیل و انواع دیگر گونه‌های (ROS) گردد (۱۹، ۲۰). تیماین به عنوان ماده آنتی‌اکسیدان نقش مهمی در کاهش استرس اکسیداتیو بر عهده دارد. تیماین، سبب کاهش اکسیداسیون پروتئین‌ها و کاهش پراکسیداسیون لیپیدها در سلول‌های بدن می‌شود (۱۸). با توجه به اثرات مضر ایجاد شده توسط آلوکسان و سرب، این مطالعه برای بررسی تأثیر محافظتی تیماین بر عوارض ناشی از سرب بر ساختار روده کوچک در موش‌های نژاد ویستار دیابتی شده توسط آلوکسان، طراحی و اجرا شد.

۲. مواد و روش‌ها

این مطالعه تجربی در سال ۱۳۹۷ در دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهرکرد و با کد اخلاق 94GRD1M1903 انجام گرفت. حیوانات مورد مطالعه شامل ۶۳ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن تقریبی 20 ± 250 گرم و با سن ۳۲ هفته بود که از بخش حیوانات دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهرکرد تهیه گردید. حیوانات به مدت یک هفته، با رطوبت ۲۴ درصد، در دمای 1 ± 20 ، در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. کف قفس‌ها به وسیله خاک اره پوشیده شد تا محیط مناسبی برای موش‌ها آماده گردد و برای حفظ بهداشت قفس‌ها هر سه روز یکبار تمیز شدند. پلت‌های محتوی مواد غذایی و ویتامین‌های ضروری بدن برای تغذیه موش‌ها به کار

۲.۳. عرض پرز

میانگین عرض پرزهای روده کوچک در هر نه گروه مورد مطالعه، در سه قسمت دئودنوم، ژژنوم و ایلئوم، مقایسه شد. عرض پرز در دئودنوم در گروه‌های B و D و E و G در مقایسه با گروه A افزایش معنی‌دار داشت ($p < 0/05$). عرض پرز در گروه‌های H و I و C و F در مقایسه با گروه A افزایش داشت ولی تفاوت معنی‌دار نبود. عرض پرز در ژژنوم در گروه‌های B و D و E در مقایسه با گروه A افزایش معنی‌دار نشان داد ($p < 0/05$). در مورد عرض پرز بقیه گروه‌ها در مقایسه با گروه کنترل افزایش مشاهده شد ولی تفاوت معنی‌دار نبود. عرض پرز در ایلئوم در گروه‌های B و G و E در مقایسه با گروه A افزایش معنی‌دار دیده شد ($p < 0/05$). در مورد عرض پرز پنج گروه دیگر در مقایسه با گروه A افزایش مشاهده گردید ولی تفاوت معنی‌دار بین آنها مشاهده نشد.

۳.۳. عمق پرز

میانگین عمق پرزهای روده کوچک در هر نه گروه مورد مطالعه، در سه قسمت دئودنوم، ژژنوم و ایلئوم، مقایسه شدند. عمق پرز در دئودنوم در گروه‌های I و B و D و E و G در مقایسه با گروه A افزایش معنی‌دار نشان داد ($p < 0/05$). در سه گروه مطالعاتی دیگر عمق پرز در مقایسه با گروه A دارای افزایش بود اما تفاوت، معنی‌دار نبود. تغییرات عمق پرز در ژژنوم و ایلئوم، روند مشابهی را نشان داد؛ بدین ترتیب که عمق پرز در گروه‌های B و E در مقایسه با گروه A افزایش معنی‌دار نشان داد ($p < 0/05$). عمق پرز در شش گروه دیگر در مقایسه با گروه A افزایش نشان داد، ولی تفاوت معنی‌دار نبود.

۴.۳. ضخامت لایه عضلانی دیواره روده کوچک

بررسی تغییرات لایه عضلانی دیواره روده کوچک که شامل لایه عضلانی مخاطی موجود در مخاط، لایه عضلانی حلقوی داخلی و لایه عضلانی طولی خارجی موجود در لایه ماسکولار است، از روند یکسانی برخوردار بود. ضخامت لایه عضلانی در دئودنوم، ژژنوم و ایلئوم در گروه‌های B و E در مقایسه با گروه A افزایش معنی‌دار نشان داد ($p < 0/05$). ضخامت لایه عضلانی در سایر گروه‌ها در مقایسه با گروه کنترل، دارای افزایشی بود اما این تفاوت معنی‌دار نبود.

پس از پر کردن لومن، نمونه‌ها با فرمالین بافری ۱۰ درصدی و بستن دو انتهای آنها درون فرمالین به مدت ۴۸ ساعت قرار داده شدند. پس از پردازش بافتی و تهیه بلوک‌های پارافینی از هر سه قسمت هر روده، در انتهای کار لام‌های با رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین ائوزین (H&E) برای بررسی مورفولوژیک تهیه شد. برای بررسی لام‌ها و اندازه‌گیری طول، عرض و عمق پرز، ضخامت لایه عضلانی مخاط، ضخامت لایه ماهیچه حلقوی داخلی و ضخامت لایه ماهیچه طولی خارجی روده از عدسی چشمی مجهز به خط‌کش اندازه‌گیری با مقیاس میکرومتر مخصوص میکروسکوپ‌های ژاپنی (Olympus) استفاده شد. با توجه به اینکه از هر نمونه اخذ شده از هر قسمت روده، چندین برش ایجاد شده بود، هر کدام از پارامترهای ذکر شده در هر برش، از چندین محل اندازه‌گیری شدند و سپس عدد میانگین برش‌های مختلف هر نمونه به‌عنوان عدد نهایی، در نظر گرفته شد. برای آنالیز آماری داده‌ها از برنامه SPSS و آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و تست LSD استفاده شد و $p < 0/05$ به‌عنوان تغییر معنی‌دار تلقی شد.

۳. یافته‌ها

پس از بررسی و اندازه‌گیری بافتی، بر حسب میکرومتر نتایج به‌دست‌آمده در سه جدول مربوط به دئودنوم، ژژنوم و ایلئوم براساس میانگین \pm انحراف معیار ثبت گردید.

۱.۳. طول پرز

طول پرز در روده موش‌های صحرائی گروه‌های B، D و C در قسمت دئودنوم در مقایسه با گروه A افزایش معنی‌دار را نشان داد ($p < 0/05$). طول پرز در گروه‌های C و F و H در مقایسه با گروه A افزایش داشت اما تفاوت معنی‌دار نشان نداد. طول پرز در ژژنوم موش‌های گروه‌های B و D و E در مقایسه با گروه A افزایش معنی‌دار نشان داد ($p < 0/05$). طول پرز در گروه‌های C و F و H و G و I در مقایسه با گروه A افزایش داشت اما تفاوت معنی‌دار نشان نداد. طول پرز در ایلئوم در گروه‌های B و E در مقایسه با گروه A افزایش معنی‌دار نشان داد. طول پرز در گروه‌های D و H و I و F و G در مقایسه با گروه کنترل افزایش داشت ولی تفاوت معنی‌دار نداشت.

جدول ۱. مقایسه میانگین تغییرات هیستومورفومتری (میکرومتر) فاکتورهای موجود در دئودنوم در ۹ گروه مطالعاتی

| معیار | طول پرز | عرض پرز | عمق پرز | عرض ماهیچه مخاطی | عرض ماهیچه حلقوی | عرض ماهیچه طولی | گروه ^۱ |
|-------|---------------|---------------|---------------|------------------|------------------|-----------------|-------------------|
| A | ۴۱/۱ ± ۲۰/۳۰ | ۷۶/۱ ± ۳۰/۱۱ | ۸۷/۲ ± ۲۰/۱۶ | ۴۸/۰ ± ۰۰/۲ | ۵۰/۰ ± ۱۱/۴ | ۸۵/۰ ± ۹۰/۳ | |
| H | ۵۳/۲ ± ۵۰/۴۰ | ۹۷/۰ ± ۵۰/۱۱ | ۷۸/۰ ± ۸۰/۱۸ | ۵۲/۰ ± ۱۰/۲ | ۶۷/۰ ± ۳۰/۴ | ۳۱/۰ ± ۰۰/۴ | |
| I | *۵۳/۱ ± ۵۰/۴۳ | ۷۱/۲ ± ۰۰/۱۴ | *۱۲/۳ ± ۹۰/۱۹ | ۵۲/۰ ± ۵۰/۲ | ۳۵/۰ ± ۶۰/۴ | ۵۱/۰ ± ۱۰/۴ | |
| B | *۴۴/۲ ± ۰۰/۴۸ | *۸۶/۲ ± ۱۰/۱۶ | *۴۰/۲ ± ۷۰/۲۰ | *۰۵/۰ ± ۶۵/۲ | *۱۹/۰ ± ۱۰/۵ | *۶۸/۰ ± ۷۵/۴ | |
| C | ۲۰/۲ ± ۲۰/۴۴ | ۸۹/۱ ± ۶۰/۱۵ | ۷۳/۲ ± ۳۰/۱۸ | ۵۱/۰ ± ۵۰/۲ | ۱۷/۰ ± ۶۰/۴ | ۸۹/۰ ± ۵۰/۴ | |
| D | *۴۰/۲ ± ۵۰/۴۸ | *۰/۳ ± ۰۰/۱۶ | *۰۶/۳ ± ۵۰/۲۱ | ۵۱/۰ ± ۷۰/۲ | ۸۲/۰ ± ۴۰/۴ | ۹۴/۰ ± ۸۰/۴ | |
| E | *۶۳/۱ ± ۹۰/۴۸ | *۷۳/۰ ± ۳۰/۱۶ | *۱۶/۳ ± ۰۰/۲۳ | *۴۲/۰ ± ۸۰/۲ | *۵۱/۰ ± ۲۰/۵ | *۴۹/۰ ± ۹۱/۴ | |
| F | ۰۷/۳ ± ۳۰/۴۱ | ۴۱/۲ ± ۱۰/۱۴ | ۷۹/۲ ± ۵۰/۱۸ | ۵۶/۰ ± ۱۰/۲ | ۰/۳۱ ± ۳۵/۴ | ۴۲/۰ ± ۵۰/۴ | |
| G | *۶۹/۲ ± ۳۰/۴۴ | *۹۴/۱ ± ۰۰/۱۶ | *۵۰/۲ ± ۶۰/۱۹ | ۶۲/۰ ± ۱۵/۲ | ۳۱/۰ ± ۳۸/۴ | ۵۲/۰ ± ۶۰/۴ | |

^۱ تعداد موشها در هر تیمار ۷ سر می باشد و داده ها به صورت میانگین ± خطای معیار ارائه شده است. علامت * نشان دهنده اختلاف معنی دار گروه کنترل با گروههای دیگر در هر ستون می باشد (p < ۰/۰۵).

جدول ۲. مقایسه میانگین تغییرات هیستومورفومتری (میکرو متر) فاکتورهای موجود در ژژنوم در ۹ گروه مطالعاتی

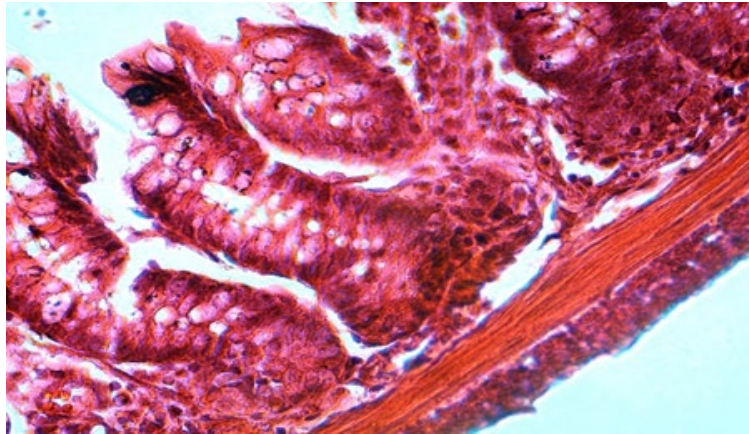
| معیار | طول پرز | عرض پرز | عمق پرز | عرض ماهیچه مخاطی | عرض ماهیچه حلقوی | عرض ماهیچه طولی | گروه ^۱ |
|-------|---------------|---------------|---------------|------------------|------------------|-----------------|-------------------|
| A | ۴۱/۱ ± ۲۰/۳۰ | ۷۶/۱ ± ۳۰/۱۱ | ۸۷/۲ ± ۲۰/۱۶ | ۴۸/۰ ± ۰۰/۲ | ۵۰/۰ ± ۱۱/۴ | ۸۵/۰ ± ۹۰/۳ | |
| H | ۵۳/۲ ± ۵۰/۴۰ | ۹۷/۰ ± ۵۰/۱۱ | ۷۸/۰ ± ۸۰/۱۸ | ۵۲/۰ ± ۱۰/۲ | ۶۷/۰ ± ۳۰/۴ | ۳۱/۰ ± ۰۰/۴ | |
| I | *۵۳/۱ ± ۵۰/۴۳ | ۷۱/۲ ± ۰۰/۱۴ | *۱۲/۳ ± ۹۰/۱۹ | ۵۲/۰ ± ۵۰/۲ | ۳۵/۰ ± ۶۰/۴ | ۵۱/۰ ± ۱۰/۴ | |
| B | *۴۴/۲ ± ۰۰/۴۸ | *۸۶/۲ ± ۱۰/۱۶ | *۴۰/۲ ± ۷۰/۲۰ | *۰۵/۰ ± ۶۵/۲ | *۱۹/۰ ± ۱۰/۵ | *۶۸/۰ ± ۷۵/۴ | |
| C | ۲۰/۲ ± ۲۰/۴۴ | ۸۹/۱ ± ۶۰/۱۵ | ۷۳/۲ ± ۳۰/۱۸ | ۵۱/۰ ± ۵۰/۲ | ۱۷/۰ ± ۶۰/۴ | ۸۹/۰ ± ۵۰/۴ | |
| D | *۴۰/۲ ± ۵۰/۴۸ | *۰/۳ ± ۰۰/۱۶ | *۰۶/۳ ± ۵۰/۲۱ | ۵۱/۰ ± ۷۰/۲ | ۸۲/۰ ± ۴۰/۴ | ۹۴/۰ ± ۸۰/۴ | |
| E | *۶۳/۱ ± ۹۰/۴۸ | *۷۳/۰ ± ۳۰/۱۶ | *۱۶/۳ ± ۰۰/۲۳ | *۴۲/۰ ± ۸۰/۲ | *۵۱/۰ ± ۲۰/۵ | *۴۹/۰ ± ۹۱/۴ | |
| F | ۰۷/۳ ± ۳۰/۴۱ | ۴۱/۲ ± ۱۰/۱۴ | ۷۹/۲ ± ۵۰/۱۸ | ۵۶/۰ ± ۱۰/۲ | ۰/۳۱ ± ۳۵/۴ | ۴۲/۰ ± ۵۰/۴ | |
| G | *۶۹/۲ ± ۳۰/۴۴ | *۹۴/۱ ± ۰۰/۱۶ | *۵۰/۲ ± ۶۰/۱۹ | ۶۲/۰ ± ۱۵/۲ | ۳۱/۰ ± ۳۸/۴ | ۵۲/۰ ± ۶۰/۴ | |

^۱ تعداد موشها در هر تیمار ۷ سر می باشد و داده ها به صورت میانگین ± خطای معیار ارائه شده است. علامت * نشان دهنده اختلاف معنی دار گروه کنترل با گروههای دیگر در هر ستون می باشد (p < ۰/۰۵).

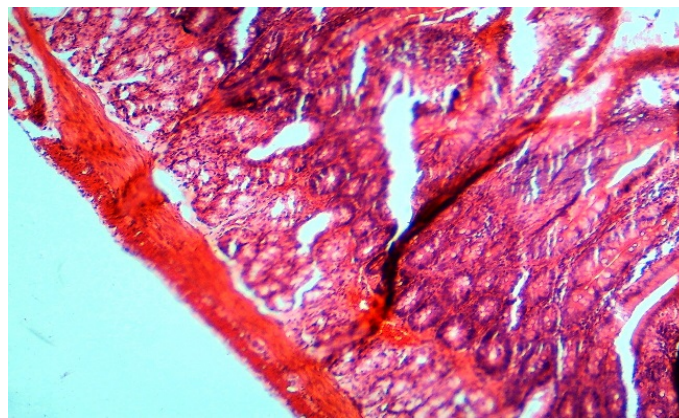
جدول ۳. مقایسه میانگین تغییرات هیستومورفومتری (میکرومتر) فاکتورهای موجود در ایلئوم در ۹ گروه مطالعاتی

| معیار | طول پرز | عرض پرز | عمق پرز | عرض ماهیچه مخاطی | عرض ماهیچه حلقوی | عرض ماهیچه طولی | گروه ^۱ |
|-------|---------------|---------------|---------------|------------------|------------------|-----------------|-------------------|
| A | ۲۱/۴ ± ۸۰/۲۶ | ۰۲/۱ ± ۸۰/۱۰ | ۷۳/۳ ± ۳۰/۱۶ | ۵۱/۰ ± ۶۰/۱ | ۴۷/۰ ± ۲۰/۳ | ۰۱/۰ ± ۰۰/۳ | |
| H | ۴۸/۳ ± ۱۰/۲۸ | ۸۰/۲ ± ۹۰/۱۰ | ۳۶/۳ ± ۰۰/۱۸ | ۵۲/۰ ± ۴۰/۲ | ۶۶/۰ ± ۷۰/۳ | ۶۳/۰ ± ۲۰/۳ | |
| I | ۱۲/۳ ± ۰۰/۳۳ | ۱۸/۲ ± ۲۰/۱۱ | ۷۹/۱ ± ۱۰/۱۹ | ۵۶/۰ ± ۵۰/۲ | ۴۸/۰ ± ۰۰/۴ | ۴۲/۰ ± ۲۵/۳ | |
| B | *۴۵/۴ ± ۰۰/۴۰ | *۳۴/۳ ± ۹۰/۱۲ | *۰۹/۳ ± ۰۰/۲۳ | *۵۱/۰ ± ۱۰/۳ | *۵۶/۰ ± ۴۰/۴ | *۶۳/۰ ± ۷۰/۳ | |
| C | ۷۱/۱ ± ۵۰/۳۹ | ۹۱/۰ ± ۹۰/۱۱ | ۵۲/۰ ± ۰۰/۲۰ | ۴۸/۰ ± ۳۰/۲ | ۰/۸۱ ± ۱۰/۴ | ۹۵/۰ ± ۲۵/۳ | |
| D | ۷۴/۳ ± ۰۰/۴۱ | ۰/۱۲ ± ۸۰/۱۲ | ۲۰/۲ ± ۵۰/۲۲ | ۵۱/۰ ± ۶۰/۲ | ۶۷/۰ ± ۴۰/۴ | ۵۹/۰ ± ۵۵/۳ | |
| E | *۵۶/۱ ± ۷۰/۴۵ | *۰/۳ ± ۰۰/۱۳ | *۱۳/۱ ± ۰۰/۲۴ | *۵۱/۰ ± ۴۰/۳ | *۹۴/۰ ± ۹۰/۴ | *۸۳/۰ ± ۷۵/۳ | |
| F | ۸۹/۴ ± ۸۰/۲۸ | ۴۴/۲ ± ۰۰/۱۲ | ۴۹/۳ ± ۰۰/۲۰ | ۵۱/۰ ± ۴۵/۲ | ۷۶/۰ ± ۲۰/۴ | ۶۳/۰ ± ۴۰/۳ | |
| G | ۹۵/۱ ± ۴۰/۳۰ | *۶۶/۰ ± ۹۰/۱۲ | ۶۶/۰ ± ۰۰/۲۱ | ۵۱/۰ ± ۴۷/۲ | ۴۲/۰ ± ۵۰/۴ | ۴۸/۰ ± ۵۰/۳ | |

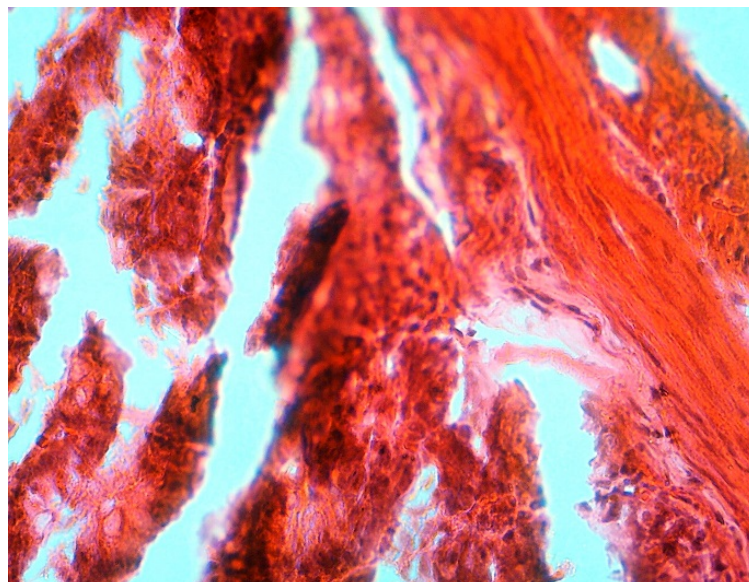
^۱ تعداد موشها در هر تیمار ۷ سر می باشد و داده ها به صورت میانگین ± خطای معیار ارائه شده است. علامت * نشان دهنده اختلاف معنی دار گروه کنترل با گروههای دیگر در هر ستون می باشد (p < ۰/۰۵).



تصویر ۱. گروه A: مقطع عرضی ایلئوم در گروه کنترل، شکل و سایزهای طبیعی لایه‌های مخاط، زیر مخاط و عضلانی را نشان می‌دهد (رنگ‌آمیزی H&E، بزرگ‌نمایی ۱۰×).



تصویر ۲. گروه C: مقطع عرضی دئودنوم در موش‌های دیابتی که تحت درمان با تیامین قرار گرفته‌اند را نشان می‌دهد. خنثی شدن اثرات دیابت در سایزها به خوبی دیده می‌شود (رنگ‌آمیزی H&E، بزرگ‌نمایی ۱۰×).



تصویر ۳. گروه G: مقطع عرضی دئودنوم در موش‌های دیابتی مواجه شده با سرب و درمان شده با تیامین را نشان می‌دهد. روده در این گروه در بعضی سایزها به گروه کنترل نزدیک شده اما در بعضی مقادیر مانند سایز لایه عضلانی و عرض پرز تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل را نشان می‌دهد (رنگ‌آمیزی H&E، بزرگ‌نمایی ۴۰×).

۴. بحث و نتیجه گیری

با بررسی نتایج مطالعه فوق می‌توان به این واقعیت پی‌برد که تیمین توانسته است از اثرات حاد دیابت و نیز دیابت همراه شده با عامل سمی مانند سرب، بر مورفولوژی روده کوچک جلوگیری کند؛ به‌طوری که طول، عمق و عرض پرزها و نیز ضخامت لایه عضلانی روده در موش‌های دیابتی و دیابت استات سربی تحت درمان با تیمین، تفاوت معنی‌دار با موش‌های گروه کنترل نداشته است؛ در حالی که موارد فوق در موش‌های دیابتی و دیابت استات سربی درمان نشده با تیمین، در مقایسه با موش‌های سالم در گروه کنترل، تفاوت معنی‌دار داشته است.

موش‌های دیابتی‌شده توسط آلوکسان، هیپرفاژی و هیپرپلازی روده‌ای را از خود بروز می‌دهند و به همین دلیل، برخی مطالعات، هیپرفاژی را مسئول تغییرات روده کوچک می‌دانند. موش‌های دیابتی، بسیار بیشتر از موش‌های سالم غذا مصرف می‌کنند و احتمالاً این بار گوارشی در روده کوچک سبب افزایش در اندازه فاکتورهای روده‌ای اندازه‌گیری‌شده در این مطالعه می‌شود و بدین ترتیب، سبب تطابق آن در برابر بار اضافی وارد شده به روده شده است (۲۱).

هیپرپلازی موکوسی روده کوچک می‌تواند از دو طریق افزایش تکثیر سلولی و کاهش آپوپتوز ایجاد شود. از آنجایی که میزان تغذیه نرمال، یکی از عوامل دخیل در تنظیم آپوپتوز در روده کوچک به‌شمار می‌رود، احتمالاً هیپرفاژی سبب سرکوب شدن مسیر آپوپتوز در موکوزای روده کوچک در موش‌های دیابتی شده است و به تبع آن، تکثیر بی‌رویه مخاط روده رخ می‌دهد (۲۱). برخی مطالعات، افزایش میزان تولید DNA را در موش‌های دیابتی به‌عنوان مسئول تکثیر مخاط روده بیان می‌کنند (۲۲).

با ورود غذای بیشتر به معده و کاهش حرکت معده در دیابت، احتمالاً هورمون معده‌ای (گاسترین) بیشتری ترشح می‌شود و سبب رشد قسمت‌های فوقانی روده می‌گردد؛ به‌همین دلیل، برخی از محققان، گاسترین را علت رشد روده کوچک در دیابت می‌دانند (۲۳). البته در مقابل، گزارش‌هایی مبنی بر عدم دخالت گاسترین در این خصوص وجود دارد (۲۴).

مطالعات انجام شده به‌منظور شناخت مکانیسم عمل دیابت، این واقعیت را بیان می‌کند که بین میزان رشد روده کوچک و پپتید شبه-گلوکاگونی تیپ ۲ (GLP2) ارتباط معنی‌داری وجود دارد. در مطالعه آنها موش‌های دیابتی

دریافت‌کننده انسولین، مقدار GLP2 و رشد طبیعی روده کوچک را نسبت به گروه کنترل نشان دادند، در حالی که گروهی که انسولین دریافت نمی‌کردند، افزایش معنی‌داری در طول، عرض و عمق پرزها و ضخامت دیواره روده کوچک نشان دادند. میزان GLP2 نیز در گروه بدون تیمار با انسولین نسبت به گروه سالم، افزایش معنی‌داری نشان داده بود و از آنجایی که GLP2 مهم‌ترین ترکیب از نوع پپتیدهای مشتق از پروگلوکان PGDP2 با اثرات تروفیک تأثیرگذار بر روده است؛ آنها نتیجه گرفتند که احتمالاً افزایش GLP2 در غیاب انسولین، عامل اصلی رشد پرزها و افزایش ضخامت دیواره روده کوچک است (۱۱، ۲۱).

تولسن و همکارانش (۱۹۹۹) در مطالعه‌ای، تأثیر میزان فیبر غذا را بر مورفولوژی روده‌ی کوچک بررسی کردند (۲۵). نتایج مطالعه‌ی آنها حاکی از افزایش طول پرزها و رشد همه جانبه‌ی روده‌ی کوچک و ابتدای کولون در موش‌های دیابتی مصرف‌کننده غذاهای فیبردار بود (۲۵). در توجیه اثر غذای حاوی فیبر، مطالعه‌کنندگان معتقدند که احتمالاً این تأثیرات به‌صورت چندعاملی و به‌طور مستقیم و غیرمستقیم اعمال می‌شود. از عواملی که می‌توان بیان کرد ترکیبات حاصل از تخمیر یا اثر تحریکی هورمون تروفیک GLP2 است که به‌صورت عامل رشد اثر می‌کند. در تخمیر فیبرهای غذایی به‌وسیله باکتری‌ها، اسیدهای چرب با زنجیره کوچک (SCFAs) که عمدتاً به فرم‌های بوتیریک، پروپیونیک و اسیداستیک می‌باشند، تولید می‌شوند (۲۶). تأثیر مستقیم این مواد بر اپیتلیوم روده کوچک، موجب تکثیر آن می‌شود. در این میان این ترکیبات، به‌نظر می‌رسد بوتیرات بیشتر از بقیه مؤثر است (۲۶).

به کار بردن مستقیم SCFAs سبب رشد اپیتلیوم روده می‌شود ولی تزریق داخل وریدی یا درون مایع نخاعی آنها سبب کاهش رشد اپیتلیوم می‌شود (۲۷، ۲۸). احتمالاً این مواد از طریق آزاد کردن پپتیدهای تروفیک روده‌ای، تأثیرات خود را ایجاد می‌کنند. ولی هنوز نقش برخی از پپتیدهای تروفیک از جمله گلوکاگون‌های روده‌ای، در رشد روده، مورد بحث است. شاتون و همکارانش (۲۰۰۶) با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه دریافتند که احتمالاً فیبرهای موجود در غذاها تأثیر تروفیک خود را بر روده از طریق تنظیم بیوسنتز پیش‌سازهای گلوکاگون مشتق‌شده از پپتیدها اعمال می‌کنند (۲۹).

برخی از محققان، رادیکال‌های آزاد و عوامل حاصل از استرس اکسیداتیو را عامل اصلی در ایجاد بسیاری اختلالات ناشی از دیابت می‌دانند (۲۴). مشخص شده است که در

ایجاد آسیب توسط سرب این است که باعث کاهش سطوح کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز و گلوکاتایون پراکسید است. این دو مکانیسم می‌تواند هم‌زمان اتفاق بیفتد و منجر به افزایش میزان ROS و افت پتانسیل آنتی‌اکسیدانی سلولی شوند (۳۴). با بررسی و مطالعه بر دیابت و عوامل سمی موجود در محیط مانند سرب به یک وجه مشترک اثرگذاری بر بدن می‌رسیم و آن هم القای استرس اکسیداتیو می‌باشد.

در مطالعه حاضر نیز هر کجا این دو با هم مسیرشان یکی شده، اختلالات شدیدتر را مشاهده کرده‌ایم. در مطالعه حاضر، دیابت و سرب سبب افزایش طول، عرض و عمق پرزها و نیز ضخامت لایه‌های عضلانی موجود در دیواره‌ی روده‌ی کوچک، به‌میزان بالاتری نسبت به سایر گروه‌ها، در مقایسه با گروه کنترل شده است. این افزایش در گروه‌هایی که به‌صورت تنها از عوامل تنش‌زا (دیابت یا سرب) استفاده شده کمتر بوده است ولی نسبت به گروه کنترل افزایش داشته است.

استفاده از تیامین در برخی گروه‌ها سبب بهبودی و کاهش مقادیر افزایشی در فاکتورهای اندازه‌گیری شده در این گروه‌ها شد. این کاهش در گروه‌های دیابتی و استات سربی تنها که توسط تیامین درمان شده بودند، به‌خوبی دیده شد و معنی‌دار نیز بود. این کاهش در گروه دیابت، استات سرب نیز دیده شد ولی به‌شدت و قوت گروه‌هایی که از عوامل تنش‌زا به‌صورت تنها استفاده شده بود، دیده نشد. استفاده از تیامین به‌عنوان آنتی‌اکسیدان در مقابله با اکسیدان‌های موجود در مطالعه، تأثیرات بهبودی به‌خوبی مشاهده می‌شود. تیامین با رادیکال‌های آزاد و هیدروپراکسیدها، وارد واکنش شده و باعث خنثی کردن تأثیرات رادیکال هیدروکسیل و انواع دیگر گونه‌های (ROS) شد (۱۹، ۲۰). تیامین به‌عنوان ماده آنتی‌اکسیدان، نقش مهمی در کاهش استرس اکسیداتیو بر عهده دارد. تیامین، سبب کاهش اکسیداسیون پروتئین‌ها و کاهش پراکسیداسیون لیپیدها در سلول‌های بدن می‌شود (۱۸).

تقدیر و تشکر

این مطالب، برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی‌ارشد آقای کاظم نوروزی با شماره ۱۷۰/۱۰۸۶ است و حمایت مالی آن توسط دانشگاه شهرکرد صورت گرفته است. نویسندگان بدین وسیله تشکر و قدردانی می‌کنند.

دیابت پراکسیداسیون چربی‌ها افزایش می‌یابد که خود می‌تواند باعث آسیب بافتی مزمن شود (۹). به‌نظر می‌رسد پراکسیداسیون لیپیدی و افزایش رادیکال‌های آزاد می‌تواند موجب کاهش حرکات لوله گوارشی از طریق به‌هم‌خوردن یا کاهش جریان خون دیواره آن شود (۲۳). مطالعاتی وجود دارد که سطح پلاسمایی ایزوپروستان‌های F2 که شاخص ویژه پراکسیداسیون لیپیدها است، در بیماران دیابتی افزایش می‌یابد و نشان‌گر افزایش پراکسیداسیون چربی‌ها در این افراد است. مکانیسم این اثر احتمالاً از طریق افزایش فعالیت آنزیم فسفولیپاز A2 (PLA2) است. این آنزیم باعث تولید پروستاگلین (PGI2) I2، ترومبوکسان A2 (TXA2) و پروستاگلاندین E2 (PGE2) می‌شود. PGI2 گشادکننده عروقی ولی TXA2 منقبض‌کننده عروقی است؛ تعادل بین آنها در شرایط طبیعی سبب قوام عروقی می‌شود. مشخص شده است که در دیابت، میزان TXA2 افزایش و تولید PGI2 کاهش می‌یابد. به‌هم‌خوردن تعادل بین TXA2 و PGI2 منجر به کاهش جریان خون می‌گردد و در برخی از اندام‌ها از جمله کلیه در پی کاهش جریان خون بروز نفروپاتی افزایش می‌یابد (۳۰، ۳۱، ۲۴). ممکن است کاهش جریان خون در ایجاد اختلالات لوله گوارشی نیز مؤثر باشد. احتمال دارد این کاهش جریان خون در موارد بیان شده ناشی از افزایش TXA2 باشد که به‌علت افزایش رادیکال‌های آزاد رخ می‌دهد. در پی کاهش جریان خون، کاهش حرکات معده منجر به آزاد شدن گاسترین از معده شده که این هورمون، تأثیرات تروفیک قوی بر قسمت‌های فوقانی روده دارد (۲۳). از مکانیسم‌های احتمالی دیگری که می‌تواند توجیه‌کننده تغییرات بیوسنتزی لیپیدها در دیابت باشد، تخریب اسیدهای چرب غیراشباع چندزنجیره (PUFAs) به‌وسیله رادیکال‌های آزاد است (۳۲). همچنین شواهدی وجود دارد که تولید ROS و استرس اکسیداتیو ممکن است نقش اصلی را در سبب‌شناسی ناهنجاری‌های دیابتی داشته باشد (۱۲). در راستای تشخیص تأثیرات سرب و مکانیسم‌های اثرگذاری این ماده سمی مطالعات زیادی صورت گرفته است و نشان داده شده که مسمومیت با سرب، به‌دلیل تمایل سرب به پروتئین‌ها و ظرفیت آن در تحریک کانال‌های کلسیم و آهن رخ می‌دهد (۷، ۱۰). شبیه دیگر فلزات سرطان‌زا، سرب از طریق القای استرس اکسیداتیو به ترکیبات سلولی آسیب می‌زند (۲۲). یکی از مکانیسم‌های اصلی در آسیب اکسیداتیو تولید ROS است. مکانیسم دیگر

References

- [1]. Maleki D, Locke GR, Camilleri M, Zinsmeister AR, Yawn BP, Leibson C, et al. Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community. *Archives of internal medicine*. 2000;160(18):2808-16.
- [2]. Rothstein RD. Gastrointestinal motility disorders in diabetes mellitus. *American Journal of Gastroenterology*. 1990;85(7).
- [3]. Jervis EL, Levin R. Anatomic adaptation of the alimentary tract of the rat to the hyperphagia of chronic alloxan-diabetes. *Nature*. 1966;210(5034):391.
- [4]. Nowak TV, Chey WW, Chang T-M, Weisbruch JP, Fouquet G. Effect of streptozotocin-induced diabetes mellitus on release of vasoactive intestinal polypeptide from rodent small intestine. *Digestive diseases and sciences*. 1995;40(4):828-36.
- [5]. O'Reilly D, Long RG. Diabetes and the gastro-intestinal tract. *Digestive Diseases*. 1987;5(1):57-64.
- [6]. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes*. 1991;40(4):405-12.
- [7]. Hakim ZS, Patel BK, Goyal RK. Effects of chronic ramipril treatment in streptozotocin-induced diabetic rats. *Indian journal of physiology and pharmacology*. 1997;41:353-60.
- [8]. Bonnefont R, Bastard J, Jaudon MC, et al. Consequences of the diabetic status on the oxidant/antioxidant balance. *Diabetes Metab*. 2000;26(3):163-76.
- [9]. Afshari AT, Shirpoor A, Farshid A, Saadatian R, Rasmi Y, Saboory E, et al. The effect of ginger on diabetic nephropathy, plasma antioxidant capacity and lipid peroxidation in rats. *Food Chemistry*. 2007;101(1):148-53.
- [10]. Ayoubi A, Valizadeh R, Omidi A, Abolfazli M. Protective Effects of Vitamin C (Ascorbic Acid) in Lead Acetate Exposed Diabetic Male Rats: Evaluation of Blood Biochemical Parameters and Testicular Histopathology. *Istanbul Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi*. 2015;41:84-91.
- [11]. Johnson LR. Apoptosis in the gastrointestinal tract. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. 2006;1:345-74.
- [12]. Kaneto H, Katakami N, Kawamori D, Miyatsuka T, Sakamoto Ky, Matsuoka T-A, et al. Involvement of oxidative stress in the pathogenesis of diabetes. *Antioxidants & redox signaling*. 2007;9(3):355-66.
- [13]. Shalan M, Mostafa M, Hassouna M, El-Nabi SH, El-Refai A. Amelioration of lead toxicity on rat liver with vitamin C and silymarin supplements. *Toxicology*. 2005;206(1):1-15.
- [14]. Saravanan R, Pari L. Antihyperlipidemic and antiperoxidative effect of Diasulin, a polyherbal formulation in alloxan induced hyperglycemic rats. *BMC complementary and Alternative medicine*. 2005;5(1):14.
- [15]. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2004;24(5):816-23.
- [16]. Masuda T, Toi Y, Bando H, Maekawa T, Takeda Y, Yamaguchi H. Structural identification of new curcumin dimers and their contribution to the antioxidant mechanism of curcumin. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2002;50(9):2524-30.
- [17]. Granneman JG, Stricker EM. Food intake and gastric emptying in rats with streptozotocin-induced diabetes. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1984;247(6):R1054-R61.
- [18]. Gandomani AK, Dehkordi RAF, Saeed M, Heidarnajad MJD. Evaluation of Serum Biochemical and Histopathological Changes in Mice-Diabetic Kidney Followed by Simultaneous Injection of Nanoparticles of Zinc oxide and Thiamine. *Evaluation*. 2017;20(122):103-18.
- [19]. Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K, Wilson J, Martin J, Kasper D, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, (1998). Chapter 79: Vitamin deficiency and excess. 1998:480-7.
- [20]. Gray A, McMillan DC, Wilson C, Williamson C, O'Reilly DSJ, Talwar D. The relationship between plasma and red cell concentrations of vitamins thiamine diphosphate, flavin adenine dinucleotide and pyridoxal 5-phosphate following elective knee arthroplasty. *Clinical Nutrition*. 2004;23(5):1080-3.
- [21]. Fischer KD, Dhanvantari S, Drucker DJ, Brubaker PL. Intestinal growth is associated with elevated levels of glucagon-like peptide 2 in diabetic rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 1997;273(4):E815-E20.
- [22]. Jenkinson KM, Reid JJ. Effect of diabetes on relaxations to non- adrenergic, non- cholinergic nerve stimulation in longitudinal muscle of the rat gastric fundus. *British journal of pharmacology*. 1995;116(1):1551-6.
- [23]. Ekundayo A, Lee C, Goodlad R. Gastrin and the growth of the gastrointestinal tract. *Gut*. 1995;36(2):203-8.
- [24]. Nourooz-Zadeh J, Rahimi A, Tajaddini-Sarmadi J, Tritschler H, Rosen P, Halliwell B, et al. Relationships between plasma measures of oxidative stress and metabolic control in NIDDM. *Diabetologia*. 1997;40(6):647-53.
- [25]. Thulesen J, Hartmann B, Nielsen C, Holst JJ, Poulsen SS. Diabetic intestinal growth adaptation and glucagon-like peptide 2 in the rat: effects of dietary fibre. *Gut*. 1999;45(5):672-8.
- [26]. Cummings JH. Short chain fatty acids in the human colon. *Gut*. 1981;22(9):763.
- [27]. Goodlad R, Chinery R, Lee C, Ghatei M, Bloom S, Wright N. Effects of short chain fatty acid infusion on the gastrointestinal epithelium of intravenously fed rats. *SPECIAL PUBLICATION-ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY*. 1993;123:280-.
- [28]. Koruda MJ, Rolandelli RH, Bliss DZ, Hastings J, Rombeau JL, Settle RG. Parenteral nutrition supplemented with short-chain fatty acids: effect on the small-bowel mucosa in normal rats. *The American journal of clinical nutrition*. 1990;51(4):685-9.
- [29]. Shotton HR, Lincoln J. Diabetes only affects nitric oxide synthase-containing myenteric neurons that do not contain heme oxygenase 2. *Brain research*. 2006;1068(1):248-56.
- [30]. Shohat J, Boner G. Role of lipids in the progression of renal disease in chronic renal failure: evidence from animal studies and pathogenesis. *Israel journal of medical sciences*. 1993;29(4):228-39.
- [31]. Mulhall BP, Ong JP, Younossi ZM. Non- alcoholic fatty liver disease: an overview. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2002;17(11):1136-43.
- [32]. Torres M, Canal J, Perez C. Oxidative stress in normal and diabetic rats. *Physiological research*. 1999;48(3):203-8.
- [33]. Coppey LJ, Gellett JS, Davidson EP, Dunlap JA, Lund DD, Yorek MA. Effect of antioxidant treatment of streptozotocin-induced diabetic rats on endoneurial blood flow, motor nerve conduction velocity, and vascular reactivity of epineurial arterioles of the sciatic nerve. *Diabetes*. 2001;50(8):1927-37.
- [34]. Oberley LW. Free radicals and diabetes. *Free radical biology and medicine*. 1988;5(2):113-24.

Histometric Study the Effects of Thiamin on the Structure of the Small Intestine in Induced Alloxan Diabetic Rats

Rahmat Allah Fatahian Dehkordi^{1*}, Kazem Norouzi², Saeed Habibian Dehkordi³

1. Associate Professor, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Shahrekord, Shahrekord, Iran
2. MSC of Histology, Faculty of Veterinary, University of Shahrekord, Shrskord, Iran
3. Associate Professor, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran

Abstract

Introduction: Diabetes is characterized by high blood glucose levels and defects in insulin production and function. Contamination of food and the environment with lead can worsen the condition of diabetics. This study investigated the effect of thiamine on the small intestinal histomorphology of alloxan-induced diabetic rats.

Material and Methods: In this interventional study, 63 Wistar rats were randomly divided into 9 groups. Three groups of animals were considered as control group (A), thiamine+lead 200 (H) and thiamine+lead 1000 (I). Lead in ppm and acetate form was added to drinking water. The other groups became diabetic via alloxan at a dose of 200 mg/kg. Group B: diabetic mice; Group C: Diabetic mice receiving thiamine; Groups D and E of diabetic mice receiving lead 200 and 1000 were named. Mice in groups F and G received 200 and 1000 ppm of thiamine and lead. Thiamine was used daily and peritoneal with 70 mg/kg dose. On the 29th day, histotechnique was performed on small intestine samples and their histomorphometry was examined.

Result: Histomorphometry of intestinal structure in mice receiving untreated lead in diabetic group showed a significant increase compared to healthy mice. However, these parameters did not show a significant difference in lead-receiving diabetic rats treated with thiamine compared to the control group. The thiamin improved insulin secretion and reduced turbulence in villi's of small intestine and improve size of muscular layer in digestive lumen.

Conclusion: Probably the antioxidant compound in the thiamin can reduce some complications of lead acetate in diabetic patients.

Received: 2019/05/06

Accepted: 2019/09/21

Keywords: Thiamin, Lead acetate, Diabetes, Small intestine, Wistar rats.